

PIKULICKA, Agata, PACEK, Katarzyna, PIEKARSKA, Małgorzata, KASPERSKI, Radosław, JEDLINA, Klaudia, SZULC, Izabela & SWACHA, Weronika. Depression development in patients with celiac disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):19-24. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.002>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40989>
<https://zenodo.org/record/7411688>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 18.11.2022. Revised: 22.11.2022. Accepted: 07.12.2022.

Depression development in patients with celiac disease Rozwój depresji u osób z celiakią

Agata Pikulicka, SZPITAL SOLEC w Warszawie, ORCID: 0000-0003-1693-8127, agapikulicka@gmail.com;

Katarzyna Pacek, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ORCID: 0000-0001-6947-558X; kasia.pacek1@gmail.com

Małgorzata Piekarska, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, ORCID: 0000-0001-5055-4923, piekarska13@gmail.com;

Radosław Kasperski, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, ORCID: 0000-0002-7364-3205, r.kasperski95@gmail.com;

Klaudia Jedlina, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ORCID: 0000-0002-2363-2620, klaudiajedlina@gmail.com;

Izabela Szulc, Szpital Praski P.W. Przemienienia Pańskiego w Warszawie, ORCID: 0000-0002-2262-6886, izabelaszulc4@gmail.com;

Weronika Swacha, Mazowieckie Centrum Stomatologii w Warszawie, ORCID: 0000-0002-1865-5967, weronka6@gmail.com;

ABSTRACT

Due to the increasing number of patients suffering from celiac disease (CD) and difficulties in diagnosing, scientists raise awareness of different symptoms that patients might present. CD is an autoimmune, genetical disease of small intestine however, symptoms might be related to many different systems apart from gastrointestinal one, for instance nervous system.

A common and non-specific symptom of untreated CD might be depression. A gluten intake by patients with genetical predisposition results in antibodies production which can affect central nervous system causing depression. Moreover, we observe imbalance between amino acids and its metabolites, for example serotonin, which lead to mood disorder.

In those patients who suffer from drug-resistant depression, testing for CD should be done and if they are positive, the patient should immediately start a gluten-free diet. This action could reduce symptoms of depression.

The following article is a review of current knowledge related to correlation between CD and depression, its pathomechanism and gluten-free diet as a possible way of treatment. This article is based on available publications in Pubmed and Google Scholar databases.

Keywords: celiac disease, depression, gluten-free diet

Wstęp

Celiakia (choroba trzewna, enteropatia glutenezależna) jest chorobą autoimmunologiczną przewodu pokarmowego, na którą choruje około 1% populacji, choć wiele przypadków wciąż pozostaje nierozpoznanych [1]. Do rozwoju choroby może dojść w każdym wieku, a czynnikiem wyzwalającym objawy mogą być takie czynniki środowiskowe jak infekcje wirusowe czy zaburzenia mikrobioty jelitowej. [2] W przebiegu choroby, w odpowiedzi na spożywanie produktów zawierających gluten, tzn. pszenicy, jęczmienia i żyta, dochodzi do powstawania odpowiedzi zapalnej w organizmie, która prowadzi do zaniku kosmków jelitowych. Osoby cierpiące na chorobę trzewną prezentują różnorodne objawy. Klasycznymi objawami są przewlekła biegunka i utrata masy ciała. [1,3] Z równą częstością występują mniej specyficzne objawy – bóle głowy, objawy niedoboru żelaza, przewlekłe zmęczenie, ból brzucha czy wzdęcia [1].

Diagnoza celiakii opiera się na badaniach serologicznych we krwi, badaniach genetycznych oraz biopsji jelita cienkiego. Przeciwciała, których obecność przemawia za chorobą to przeciwciała przeciwko: transglutaminazie tkankowej w klasie IgA (tTG IgA), deaminowanemu peptydowi gliadyny (DGP IgG), transglutaminazie tkankowej w klasie IgG (tTG IgG) i ewentualnie endomysium mięśni gładkich w klasie IgG (EmA IgG). Ponadto, kluczowym etapem diagnostyki jest biopsja z pobraniem wycinków z jelita cienkiego i następnie ocena stopnia zaniku kosmków jelitowych w wycinkach w skali Marsha. [4,5]

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudziły objawy ze strony układu nerwowego w przebiegu nieleczonej celiakii. Zaburzenia neurologiczne występują aż u ok. 10% chorych i niekiedy mogą być jedyną manifestacją choroby [6,7]. Depresja oraz zaburzenia nastroju to jedne z wielu symptomów mogących towarzyszyć tej chorobie i znacząco wpływać na jakość życia pacjentów [8,9]. Przeprowadzający meta analizę, duńscy naukowcy D. F. Smith i L. U. Gardes jako pierwsi odnotowali istotną korelację między obniżeniem nastroju a celiakią [10].

Poniższy artykuł stanowi analizę aktualnej wiedzy medycznej dotyczącej występowania depresji w przebiegu choroby trzewnej w oparciu o dostępne publikacje.

Mechanizm niekorzystnego działania glutenu na organizm, w tym na układ nerwowy

Rozwój celiakii zależy od dwóch czynników, jakimi są predyspozycja genetyczna oraz spożywanie glutenu. Prawdopodobieństwo wystąpienia celiakii u krewnych osób chorych pierwszego stopnia wynosi około 8-15%, zaś u bliźniaków monozygotycznych aż 75-80% i jest ono związane z układem antygenów tkankowych HLA (human leukocyte antigen) [11, 2,12,13]. Do tej pory, najważniejszą rolę przypisuje się haplotypom HLA-DQ2 oraz HLA-DQ8, które determinują osobniczą wrażliwość na szkodliwe działanie gliadyny, produktu trawienia glutenu [11]. Genomy te obecne są aż u ok. 25% populacji, jednak tylko w 3% przypadków dojdzie do rozwoju celiakii. Jest to związane z istnieniem ponad 100 innych genów związanych z rozwojem choroby trzewnej. [13, 14]

Gluten zawarty w zbożach takich jak pszenica, jęczmień i żyto, jest powszechnie stosowany w przemyśle spożywczym, gdyż nadaje ciastu elastyczności i spaja je. Ze względu na wysoką zawartość proliny i glutaminy białko to nie może być trawione całkowicie. Peptydazy żołądkowe, trzustkowe oraz enzymy rąbka szczoteczki jelita cienkiego rozkładają gluten do peptydów o długości do 33 aminokwasów. [1] Powstałe białka mogą powodować wzrost przepuszczalności połączeń międzykomórkowych nabłonka jelitowego i przedostawać się do blaszki właściwej wywołując odpowiedź immunologiczną. Jest to związane z uwalnianiem zonulin czyli substancji powodujących rozpad ścisłych połączeń międzykomórkowych [14, 15, 16]. W związku z niecałkowitym trawieniem glutenu, występuje deaminacja gliadyny zależna od transglutaminazy tkankowej (TTG), głównego antygeny wywołującego odpowiedź zapalną. [17] Proces ten potęguje immunogenność gliadyny, ułatwiając wiązanie z HLA-DQ1 lub HLA-DQ8 przez komórki prezentujące antygen (APC) np. limfocyty T CD4+. [18, 19]. Pobudzenie komórek T przez spożycie glutenu wyzwała uwalnianie cytokin odpowiedzialnych za stan zapalny blaszki właściwej jelita cienkiego. [20]

Związanie gliadyny z APC stanowi sygnał alarmowy dla układu immunologicznego. Dochodzi wówczas do wytwarzania cytokin prozapalnych w jelitach i w dendrytach, np. interleukiny w tym 15, 18, 21, interferon gamma (INF γ) przeciwciał TG2. Ponadto, obecna w śluzówce jelita heterogenna grupa limfocytów śród nabłonkowych jest zdolna do oddziaływania bezpośrednio na komórki nabłonka, mogąc indukować jego apoptozę [11,21].

Powstające w wyniku choroby przeciwciała mają powinowactwo do różnych tkanek organizmu, w tym do tkanki nerwowej. Szczególne znaczenie mają przeciwciała przeciwko izoformie 6 TTG, które powstają w mózgu. Zostały one wykryte u 85% pacjentów cierpiących na chorobę trzewną. Przeciwciała AGA, choć nie jest do końca pewne czy powstają w tylko w śluzówce jelit czy również w mózgu, wydają się być główną przyczyną neurologicznych manifestacji celiakii. [22,23]. Ponadto, ważnym czynnikiem wpływających na zmiany w OUN może być naciek limfocytarny w istocie białej mózgu lub w obrębie nerwów [23].

Zaburzenia depresyjne są również powiązane z metabolizmem amin biogennych w OUN. [24, 25] Neurony metabolizują aminokwasy do monoamin - serotonina powstaje z tryptofanu, katecholaminy z tyrozyny. Aminokwasy krążąc we krwi, są transportowane do OUN, gdzie penetrują do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) przez barierę krew-mózg. Dostępność aminokwasów w PMR zależy nie tylko od ich stężenia we krwi ale również od obecności aminokwasów obojętnych, np. izoleucyny, leucyny, waliny i fenyloalaniny, które stanowią konkurencję podczas wiązania z receptorami i transportu do OUN. Aby móc ocenić stężenie tyrozyny oraz tryptofanu w OUN należy ocenić stosunek tyrozyny do sumy wspomnianych aminokwasów obojętnych i tryptofanu oraz analogicznie, stosunek tryptofanu do sumy obojętnych aminokwasów i tyrozyny. [26,27]

Badania przeprowadzone przez Hernanz A. i Polanco I. udowodniły, że stężenie tryptofanu u nieleczonych pacjentów z celiakią był niższy niż u pacjentów stosujących dietę bezglutenową. Ponadto, w grupie nieleczonych pacjentów stężenie to było niższe u osób z zaburzeniami zachowania niż u pacjentów bez takich zaburzeń. [25]. Wynik badania tłumaczy fakt, że zmniejszona dostępność tryptofanu w OUN skutkuje spadkiem poziomu serotoniny w PMR, której niedobór predysponuje do rozwoju zaburzeń depresyjnych. [28, 29]. Związek między spożywaniem glutenu a występowaniem zaburzeń psychicznych potwierdza fakt, iż objawy ustępują podczas stosowania diety bezglutenowej a stan psychiczny pozostaje prawidłowy pomimo odstawienia leków przeciwd depresyjnych [28]

Naukowcy odkryli również, że osoby ściśle przestrzegające diety bezglutenowej, skupiają się na całkowitej eliminacji glutenu z diety często zapominając przy tym o wybieraniu produktów o dobrych wartościach odżywczych. Predysponuje to do niedoboru witaminy B-12 i B-6 oraz kwasu foliowego, które znacząco wpływają na samopoczucie. Niedobory w zakresie witamin mogą być kolejną przyczyną zaburzeń depresyjnych u chorych na celiakię, o czym świadczy znacząca poprawa w zakresie obniżenia lęku i poprawy nastroju w momencie wyrównania poziomów witamin. [30]

Depresja a także inne objawy neurologiczne i psychiatryczne

Rozpoznanie celiakii bywa nietławe, gdyż może ona objawiać się w różnorodny, nietypowy sposób. Przykładem tego jest fakt, że pacjenci mogą prezentować niespecyficzne objawy neurologiczne, takie jak: obwodowa i autonomiczna neuropatia, ataksja, padaczka, miopatia, bóle głowy i demencja [24,28]. Związek między zaburzeniami neurologicznymi a celiakią został potwierdzony m.in. w badaniu przeprowadzonym przez Hadjivassiliou M. i in., którzy zdiagnozowali celiakię u 16% pacjentów cierpiących na zaburzenia neurologiczne o nieznannej etiologii. [31]. U pacjentów występują również zaburzenia psychiatryczne takie jak depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości, schizofrenia i autyzm [29,32]. Skłonność do depresji i obniżonego nastroju wśród dorosłych chorych na celiakię znacząco wzrasta w porównaniu do osób zdrowych [29,33].

Ljungman and Myrdal [34] w swoich badaniach zauważyli, że młodzież u której rozpoznano celiakię przed 2 rokiem życia miała większe ryzyko wystąpienia zaburzeń snu i trudności z relaksacją. Analiza przeprowadzona przez A Hernanz i I. Polanco [25] wykazała, że 9 spośród 15 badanych pacjentów z chorobą trzewną wykazywało drażliwość i apatię. Ponadto, więcej dzieci chorych prezentowało podobne zaburzenia w porównaniu z dziećmi zdrowymi.

Ciekawe wnioski wynikają z badania przeprowadzonego w 2004 roku w Helsinkach przez Päivi A.Pynnönen i in., którzy badali występowanie ciężkich zaburzeń depresyjnych w ciągu całego życia osób chorych na celiakię, występowanie zaburzeń psychicznych poprzedzających diagnostyczną biopsję jelita cienkiego a także stan psychiczny pacjentów w trakcie stosowania diety bezglutenowej.

Rozwój ciężkich zaburzeń depresyjnych na przestrzeni całego życia jest znacznie częstszy u pacjentów z chorobą trzewną (31%) niż u osób zdrowych (7%), podobnie jak dystymia która występuje u 21% chorych i 0% zdrowych osób. Chorzy na celiakię mają zatem znacznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń depresyjnych i nastroju. W badaniu nie odnotowano różnicy między obiema grupami odnośnie ryzyka i częstości występowania zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dysfrazji czy trudności w nauce i koncentracji.

Kolejnym przeprowadzonym badaniem była analiza stanu psychicznego pacjentów przed diagnostyczną biopsją jelita cienkiego. Wykazano, iż ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń depresyjnych było wówczas znacznie wyższe niż u osób niechorujących na celiakię. Osoby z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi charakteryzowały się poczuciem samotności, wycofania. Wszystkie z nich w przeszłości, zanim została u nich stwierdzona celiakia, miały epizody niekontrolowanej drażliwości, wybuchów agresji i złości. U niektórych osób zauważono również trudności w nauce i destrukcyjne zaburzenia zachowania.

Po stosowaniu diety bezglutenowej przez okres 1.0-1.8 roku żaden z pacjentów u którego przed biopsją jelita cienkiego stwierdzono ciężkie zaburzenia nastroju nie spełniał już kryteriów tego zaburzenia. U jednej kobiety wciąż utrzymywała się dystymia a u drugiej zaburzenia lękowe. Młodzież aktualnie stosująca dietę, nie prezentowała żadnych różnic dotyczących zaburzeń nastroju w porównaniu do dzieci zdrowych. Co istotne, poziom wykształcenia rodziców, rozwód, niska masa ciała, szybki wzrost, a także biegunka, bóle brzucha i anemia nie miały wpływu na częstość zaburzeń psychicznych.

Powyższe badania wskazują na wysokie prawdopodobieństwo występowania depresji i destrukcyjnych zaburzeń zachowania w przebiegu nieleczonej, lub niewłaściwie leczonej celiakii, które mogą ustępować po stosowaniu właściwej diety bezglutenowej. [33]

Skuteczność diety bezglutenowej w zmniejszaniu objawów depresji

Jak dotąd jedyną skuteczną metodą leczenia celiakii jest stosowanie diety bezglutenowej. Polega ona na eliminacji z diety produktów zawierających pszenicę, jęczmień i żyto. Ustępowanie objawów obserwuje się już niekiedy po dwóch tygodniach stosowania diety. W 1999 roku po raz pierwszy odnotowano skuteczność diety w zmniejszaniu objawów depresji u pacjentów pediatrycznych cierpiących na celiakię, co sugeruje, iż lekooporna depresja i zaburzenia behawioralne mogą wynikać również z powodu nieleczonej celiakii [35]. Ponadto, badania na 25-osobowej grupie dzieci, wyraźnie wskazują na znaczne zmniejszenie objawów depresji i poprawę nastroju u dzieci ściśle przestrzegających diety bezglutenowej w porównaniu do dzieci, które nie zastosowały się do zaleceń. [36].

Badania z 2013 roku wykazały, że u osób stosujących dietę bezglutenową, które mają podwyższone ryzyko depresji i zaburzeń lękowych sporadyczne spożywanie glutenu powoduje wzrost częstości występowania objawów depresyjnych [37].

Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 2265 pacjentów wskazują, że czas stosowania diety również odgrywa istotną rolę. Pacjenci stosujący dietę bezglutenową przez więcej niż 5 lat wykazują mniejszy odsetek objawów depresyjnych niż pacjenci stosujący dietę przez mniej niż 2 lata [38]

Wnioski

Częstość występowania celiakii na świecie stale rośnie podczas gdy diagnostyka wciąż stanowi spore wyzwanie dla współczesnej medycyny. Jest to skutkiem różnorodności i niespecyficzności objawów tej choroby. Wbrew powszechnym przekonaniom, częstymi objawami choroby są te spoza układu pokarmowego, m.in. te strony układu krwiotwórczego, kostnego, skórno-nerwowego. Obecnie, coraz częściej zwraca się uwagę na objawy psychiatryczne, które występują w około 20% przypadków nieleczonej celiakii. Mogą nimi być zaburzenia osobowości, schizofrenia, autyzm i depresja. [29] Mechanizm rozwoju depresji w przebiegu celiakii nie został do końca wyjaśniony. Według najnowszych hipotez, za zmiany w OUN odpowiadają cytokiny prozapalne wydzielane w odpowiedzi na proces autoimmunologiczny powstający w jelitach oraz aminy biogenne (tryptofan i tyrozynę) i ich metabolity, serotonina i katecholaminy, których gospodarka w przebiegu celiakii jest zaburzona. Liczne badania potwierdziły, że depresja może stanowić objaw nieleczonej choroby trzewnej. Pacjenci u których depresja nie odpowiada na leczenie powinni być poddani diagnostyce w kierunku celiakii. Jak wynika z licznych badań, u takich pacjentów, wprowadzenie diety bezglutenowej może okazać się jedynym skutecznym leczeniem zaburzeń nastroju i może znacznie poprawić jakość życia.

Bibliografia:

[1] Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70-81.

[2] Caio, G., Volta, U., Sapone, A. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 17, 2019, 142

- [3] Downey L, Houten R, Murch S, et. al. for the Guideline Development Group. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015; 351: h4513.
- [4] <https://celiakia.pl/celiakia/diagnoza/>
- [5] Fernández Bañares F, Mariné M, Rosinach M, et. al. Type 1 Marsh Celiac Disease: Diagnosis and Response. In Rodrigo L and Peña AS, editors. *Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity*. Barcelona, Spain: *OmniaScience*; 2014. p. 289-302.
- [6] Casella G, Bordo BM, Schalling R, et. al.. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016 Jun ;62(2):197-206.
- [7] Losurdo G, Principi M, Iannone A, et. al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 14;24(14):1521-1530.
- [8] Troncone R, Ivarsson A, Szajewska H, et. al; Members of European Multistakeholder Platform on CD (CDEUSSA). Review article: future research on coeliac disease - a position report from the European multistakeholder platform on coeliac disease (CDEUSSA). *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(11):1030-43.
- [9] Zingone F, Swift GL, Card TR, et. al. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United European Gastroenterol J*. 2015 Apr;3(2):136-45.
- [10] Smith, D. F., & Gerdes, L. U. (2011). Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(3), 189–193.
- [11] Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., et. al. (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1).doi:10.1038/s41572-018-0054-z
- [12] Siddiqui K, Uqaili AA, Rafiq M, et. al. Human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 and -DQ8 haplotypes in celiac, celiac with type 1 diabetic, and celiac suspected pediatric cases. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 19;100(11):e24954.
- [13] Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:507–15.
- [14] Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: a comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun*. 2015;64:26–41
- [15] Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52:218–23
- [16] Sander GR, Cummins AG, Henshall T, et. al. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins. *FEBS Lett*. 2005;579:4851–5.
- [17] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
- [18] Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4: 713–17.
- [19] Lundin KE, Scott H, Hansen T, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993; 178: 187–96.
- [20] Bodd, M. et al. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22. *Mucosal Immunol*. 3, 594–601 (2010).

- [21] Dunne MR, Byrne G, Chirido FG and Feighery C (2020) Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front. Immunol.* 11:1374.
- [22] Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, et. al. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008;64:332-
- [23] Zis P, Rao DG, Sarrigiannis PG, et. al.. Transglutaminase 6 antibodies in gluten neuropathy. *Dig Liver Dis.* 2017;49:1196-1200.
- [24] Markku Mäki, Pekka Collin, Coeliac disease, *The Lancet*, Volume 349, Issue 9067, 1997, Pages 1755-1759, ISSN 0140-6736
- [25] A. Hernanz, I. Polanco. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut*, 32 (1991), pp. 1478-1481
- [26] Møller SE, Kirk L, Honore P. Relationship between plasma ratio of tryptophan to competing amino acids and the response to L-tryptophan treatment in endogenously depressed patients. *J Affect Disord* 1980;2:47-59.
- [27] Fernstrom JD, Faller DV. Neutral amino acids in the brain: Changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 1978;30: 1531- 8.
- [28] Corvaglia, L. (1999). Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(3), 839-843.
- [29] Hallert C, Derefeldt T. Psychic disturbances in adult coeliac disease. I. Clinical observations. *Scand J Gastroenterol.* 1982 Jan;17(1):17-9.
- [30] HALLERT, C., SVENSSON, M., THOLSTRUP, J. and HULTBERG, B. (2009), Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29: 811-816.
- [31] Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, et. al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet.* 1996 Feb 10;347(8998):369-71
- [32] Dohan FC. Coeliac disease and schizophrenia. *Lancet* 1970; i:897- 8.
- [33] Päivi A. Pynnönen, Erkki T. Isometsä, Eeva et. al. Mental Disorders in Adolescents With Celiac Disease, *Psychosomatics*, Volume 45, Issue 4, 2004, Pages 325-335, ISSN 0033-3182,
- [34] G. Ljungman, U. Myrdal. Compliance in teenagers with coeliac disease—a Swedish follow-up study. *Acta Paediatr*, 82 (1993), pp. 235-238
- [35] Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, et. al. Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol.* 1999 Mar;94(3):839-43.
- [36] Simsek S, Baysoy G, Gencoglan S, et. al. Effects of Gluten-Free Diet on Quality of Life and Depression in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Sep;61(3):303-6.
- [37] Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Factors influencing the type, timing and severity of symptomatic responses to dietary gluten in patients with biopsy-proven Coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22
- [38] van Hees NJ, Van der Does W, Giltay EJ. Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *J Psychosom Res.* 2013 Feb;74(2):155-60.